

Du signe clinique au diagnostic

Maladie de Best

Dr Bernard PUECH
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophthalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

1. Généralités

Maculopathie bilatérale d'apparition infantile souvent asymétrique avec, dans son aspect typique au stade vitelliforme, une lésion centrale arrondie bien limitée en forme de disque de la couleur et de la forme d'un jaune d'œuf, évoluant vers une fragmentation du matériel vitellin et vers une atrophie maculaire. La prévalence de la maladie est de 1/22500.

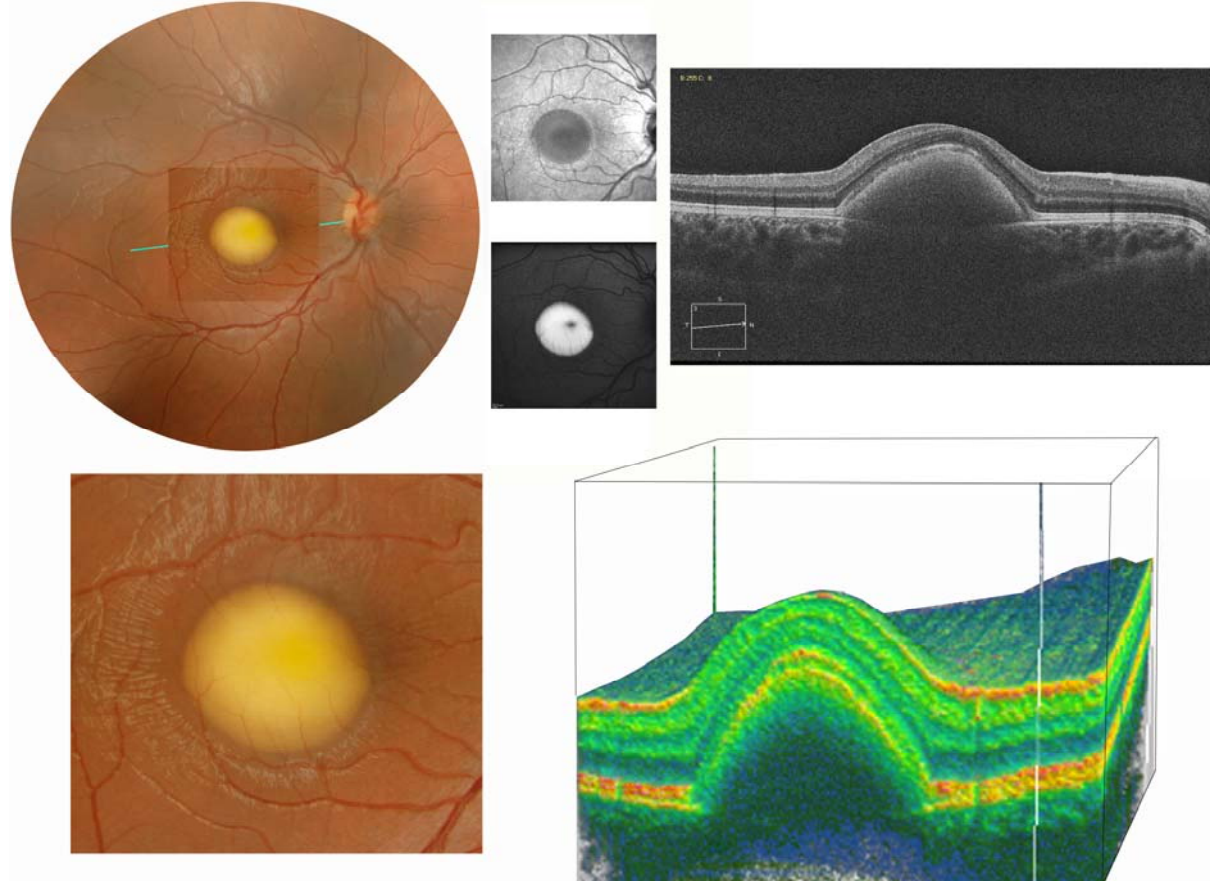


Fig.1 : Enfant de 7 ans, 8/10^{ème} ODG. Aspect « d'œuf sur le plat » au stade vitelliforme avec un matériel autofluorescent et hyperréfléctif à l'OCT. La lésion n'est pas sphérique mais en dôme. L'EOG est très altéré avec un rapport d'Arden de 140 à droite et 119 à gauche. L'enfant fait partie de la 5^{ème} génération d'une importante famille qui a été l'objet de plusieurs thèses et publications.

L'hérédité est autosomique dominante avec pénétrance incomplète puisqu'il existe des porteurs sains. La maladie est secondaire à une mutation dans le gène *Best1* anciennement *VMD2*. Ce gène code une protéine membranaire: la Bestrophine que l'on trouve dans la membrane basolatérale de l'épithélium pigmentaire rétinien et qui est impliquée dans la régulation des canaux calciques voltage dépendants. En outre, il semble jouer un rôle dans le développement oculaire. Plus de 140 mutations différentes sont actuellement connues chez l'homme. Ces

mutations sont associées à un large spectre de phénotypes: on trouve ainsi en plus de la maladie de Best infantile autosomique dominante, des dystrophies vitelliformes sévères autosomiques récessives, des bestrophinopathies à dépôts vitellins multiples, des vitréorétinchoroïdopathies autosomiques dominantes et des rétinites pigmentaires.

Signes cliniques. L'affection vitelliforme peut être **infantile** et **observée au fond d'œil dès la naissance** ou dans les premières années de la vie sans aucun signe fonctionnel (Fig.2). Il existe cependant des cas où le matériel vitellin se forme tardivement et parfois de façon asymétrique avec un retard de 10 ans sur le deuxième œil. L'âge de découverte de la maladie est donc très variable mais il se fait en général chez l'enfant ou l'adulte jeune à partir d'une baisse d'acuité visuelle qui peut être minime ou une métamorphopsie. Plusieurs stades sont décrits. Un stade 1 **prévittelliforme** sans lésion maculaire visible mais avec un EOG altéré. Un stade 2 **vitelliforme** où la lésion a un aspect d'œuf sur le plat (Fig. 1 et 2). Un stade 3 de **pseudohypopion**, vers l'adolescence, où le matériel chassé des cellules de l'EP sédimente et donne un niveau dans la partie déclive de la macula. Un stade 4 **d'œuf brouillé** par désagrégation du matériel sédimenté (Fig.4). Un stade 5 **atrophique** avec une lésion où le matériel vitellin a totalement disparu (Fig. 5) et un stade 6 **fibroglial** rétractile avec parfois des complications néo-vasculaires sous-rétiniennes et hémorragies ¹ (Fig.9).

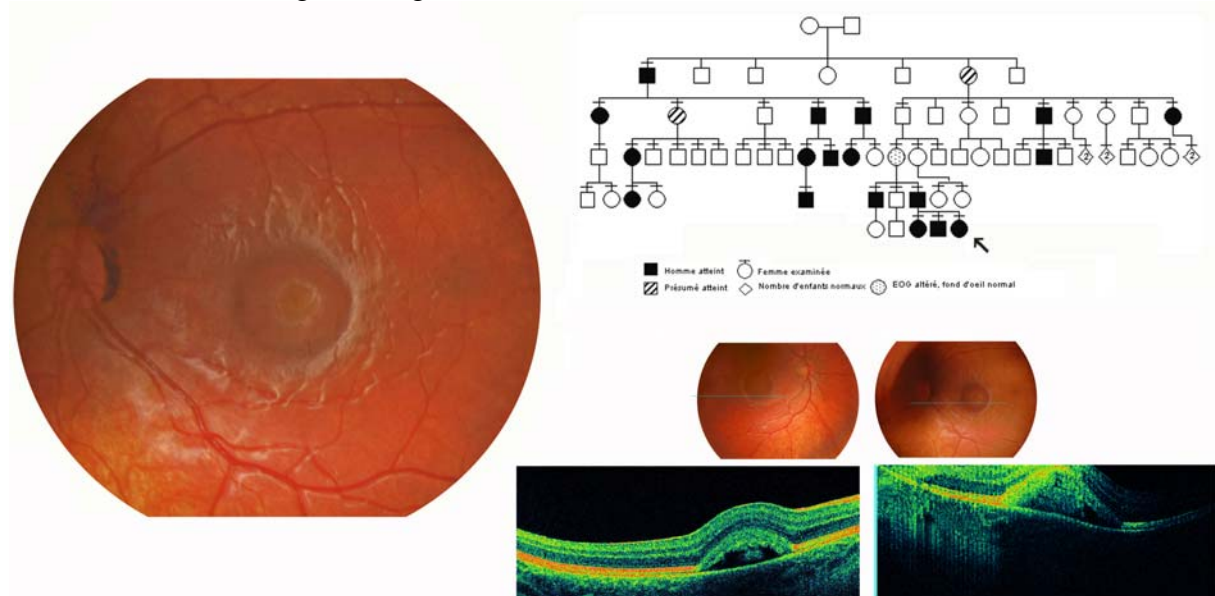


Fig. 2 : Enfant d'un an, sœur de la patiente de la fig.1. **Le stade est pré-vitelliforme** avec un disque rouge dont les contours ont des reflets cellophaniques. Contrairement à ce que l'on pourrait penser la lésion n'est pas plate mais en relief et contient déjà du matériel comme le montrent les différents OCT droit et gauche.

2. Examens essentiels au diagnostic

Le diagnostic au stade vitelliforme est évident (fig. 1). Ce n'est que pour les formes à minima avec dépôts atypiques ou les formes disséminées ou compliquées que les examens complémentaires deviennent essentiels sans oublier l'anamnèse, la construction d'un arbre généalogique et la simple recherche d'autres membres apparentés présentant le même type d'affection.

2.1. A l'OCT spectral, le matériel vitellin est visible sous la couche des cellules visuelles et au-dessus du plan de l'épithélium pigmenté mais on observe souvent la maladie à un stade de

fragmentation avec des zones sombres optiquement vides donnant un aspect de faux décollement séreux qui pourraient évoquer, à tort, une complication néovasculaire (Fig.1 et 2).

En cas de complications néovasculaires, il faut rechercher les modifications exsudatives avec décollement séreux.

A partir du stade de la fragmentation du matériel vitellin la ligne des photorécepteurs n'est plus continue et se fragmente (fig.6); elle s'altère ainsi progressivement avec les stades d'atrophie et de fibrose 5 et 6. La lésion est alors hyper réfléchive et la rétine est remaniée et amincie dans ses couches internes.

2.2. En autofluorescence le matériel vitellin est hyperfluorescent (fig.1, 4). Cette autofluorescence est plus ou moins homogène selon le stade de dégradation de ce matériel. On observe à l'intérieur de la lésion et en dehors du matériel vitellin un aspect légèrement granuleux d'hypo et d'hyperfluorescence qui correspond à l'altération de l'épithélium pigmentaire sous jacent ².

2.3. L'EOG, altéré dans 80%, constitue une caractéristique électrophysiologique majeure de la maladie qu'il faut rechercher et qui permet parfois de retrouver les porteurs sains ou à minima, avec un rapport de Arden inférieur à 1,5 (fig.7). Mais il peut exister, dans 20% des cas, un rapport normal ou peu altéré avec mutation effective. Il faut donc pour tout conseil génétique vérifier si les patients asymptomatiques ne présentent pas de mutation.

2.4. L'ERG plein champ est généralement normal alors que l'ERG multifocal et l'ERG pattern sont altérés. Dans certains cas isolés avec dépôts multiples l'ERG plein champ est altéré et oriente vers une bestrophinopathie récessive il faut alors rechercher une mutation chez les deux parents du patient ³.

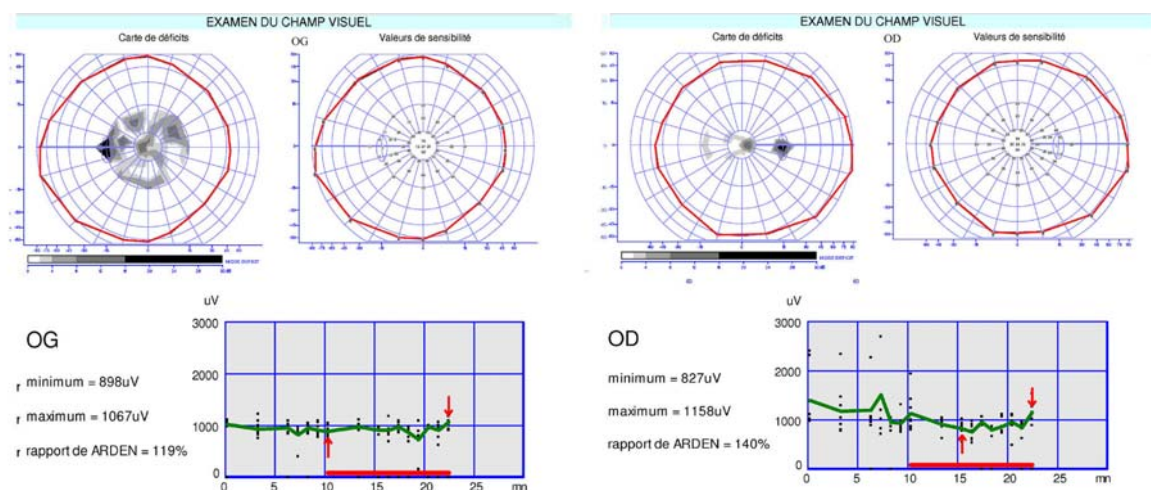


Fig.3 : Champ visuel et OCT de la patiente de la fig. Rapport d'Arden effondré et champ visuel peu altéré.

3. Autres examens cliniques et paracliniques

3.1. L'angiographie fluorescéinique n'est plus indiquée pour le diagnostic (effet de masquage du matériel vitellin), mais elle reste cependant essentielle dans le dépistage des néovascularisations avec parfois certaines difficultés d'interprétation puisque l'hyperfluorescence du lacis vasculaire peut être masquée par l'hyperfluorescence du matériel vitellin fragmenté (Fig.4, 7).

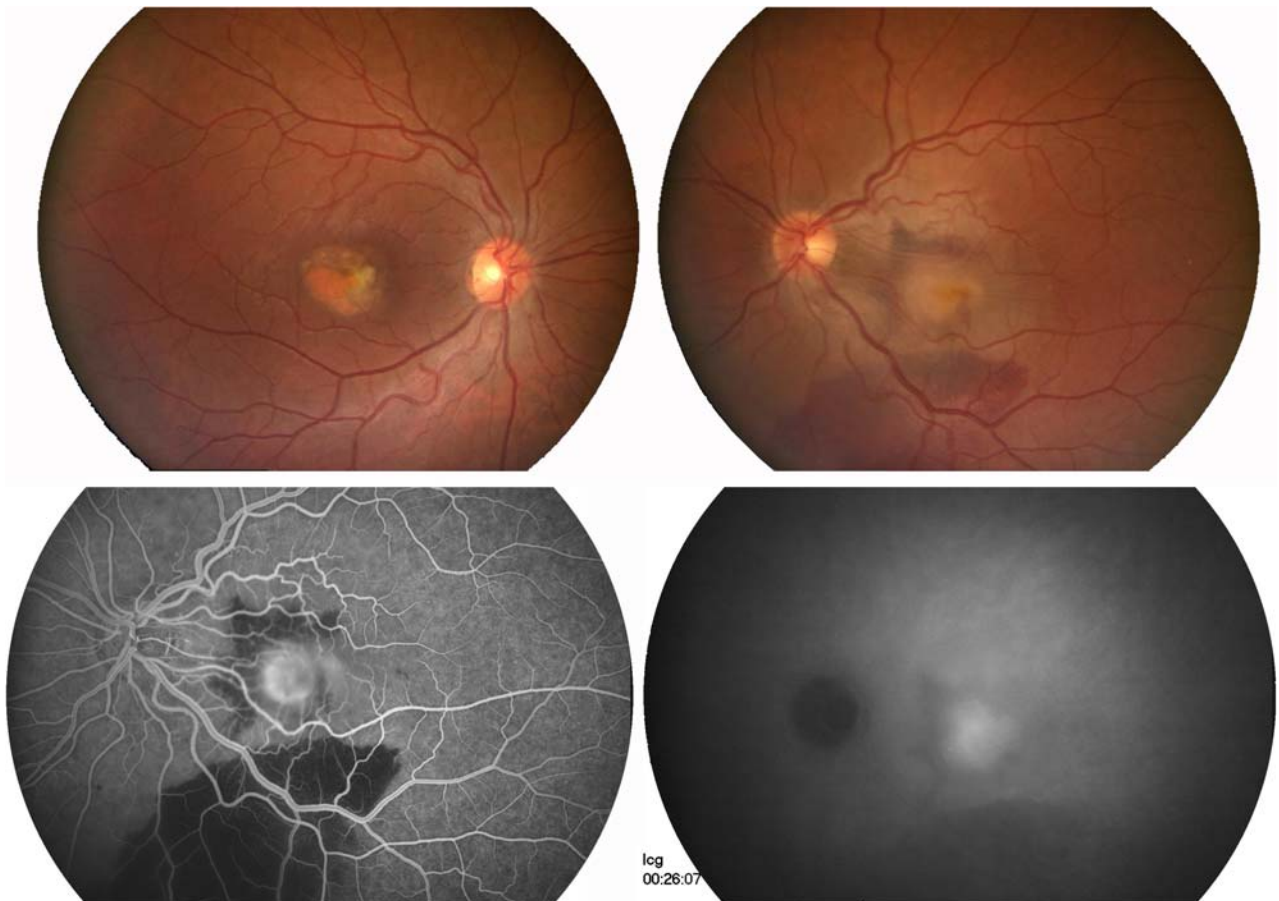


Fig.4 : Angiographie fluorescéinique : patiente de 22 ans avec **dystrophie vitelliforme au stade d'œuf brouillé** ODG. AV 8/10 OD et 1/30 OG. Complication néo-vasculaire fovéolaire gauche avec hémorragie choroidienne. Diffusion tardive de produit de contraste, en temporal de la macula, l'ICG : point de diffusion rétrofovéolaire tardif évoquant un néovaisseau occulte rétrofovéolaire.

3.2. La vision chromatique peut être normale, elle est parfois légèrement altérée sans axe déterminé ou avec une sensibilité au rouge plus touchée.

3.3. Le champ visuel est parfois normal pendant plusieurs décades, mais on trouve assez fréquemment un scotome relatif central ou paracentral (si la fixation est excentrée) de 5 à 10°. Cet examen peut être utilisé pour déterminer un éventuel taux d'incapacité ((fig.3).

3.4. La biologie moléculaire est importante, elle confirme le diagnostic clinique. L'altération de l'EOG n'est pas constante dans la maladie de Best de même les dépôts maculaires ne sont pas toujours importants et peuvent être absents ou extrêmement réduits mimant parfaitement une dystrophie pseudo-vitelliforme.

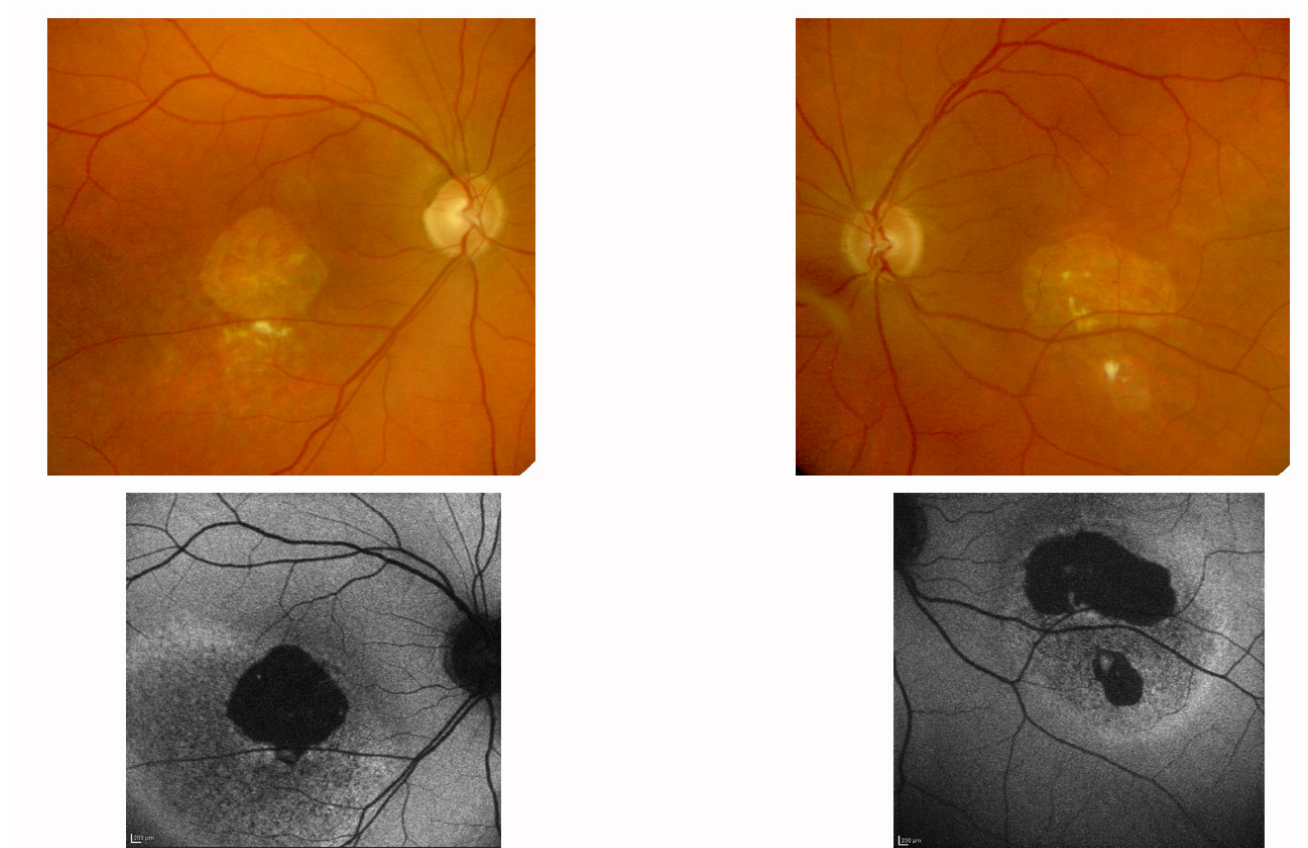


Fig. 5 : Stade terminal de la dystrophie vitelliforme avec atrophie aréolaire. L'autofluorescence révèle une lésion beaucoup plus large que l'atrophie aréolaire. Porteur à l'état hétérozygote de la variation nucléotidique c.223C>G (p.Leu75Val) située dans l'exon 3 du gène *BEST1*.

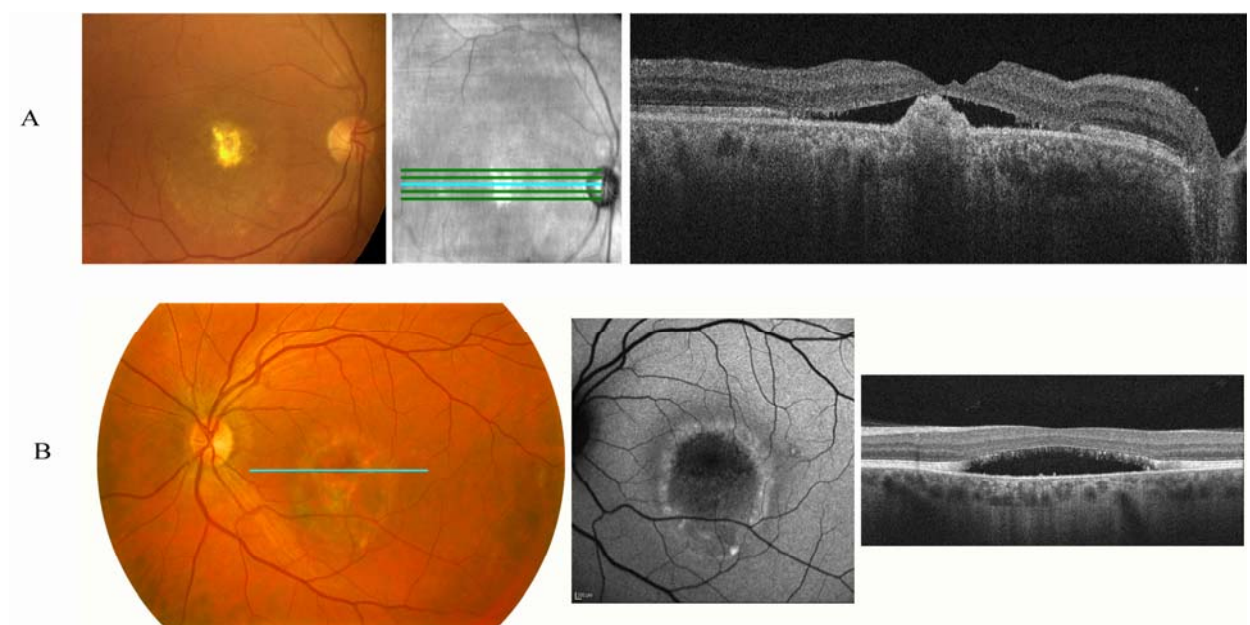


Fig. 6 : Complication néovasculaire de la Best. En A patient de 55 ans avec lésion hyperréfléctive centrale. Ce matériel homogène central refoule en avant la ligne de jonction SI/SE déstructurée et la limitante interne. L'acuité de cet œil est encore à 1/10ème. En B patient de 50ans avec atrophie aréolaire où on trouve le même halo périlésionnel hyperfluorescent qu'en fig.5 et un aspect de faux décollement séreux à l'OCT.

4 Evolution

L'évolution est lente et la maladie peut sembler assez stationnaire par rapport aux autres dystrophies maculaires. Le pronostic à long terme reste favorable puisque la plupart des patients conservent une acuité de plus de 5/10^{ème} sur au moins un des deux yeux. Le disque vitelliforme va lentement se fragmenter et disparaître (Fig.6). Les complications, sont cependant présentes et correspondent à l'apparition de néovaisseaux sous rétiens (Fig.4, 7 et 9).

5. Formes cliniques et atypiques.

5.1. L'affection est le plus souvent asymétrique mais on observe des **formes unilatérales** (7%), de même la lésion n'est pas toujours strictement maculaire et on trouve des formes paramaculaires ou extra maculaires.

5.2. Formes multifocales. Les lésions peuvent être multiples avec parfois de petites lésions arrondies paramaculaires souvent à des stades plus précoces que la lésion maculaire (Fig.7).

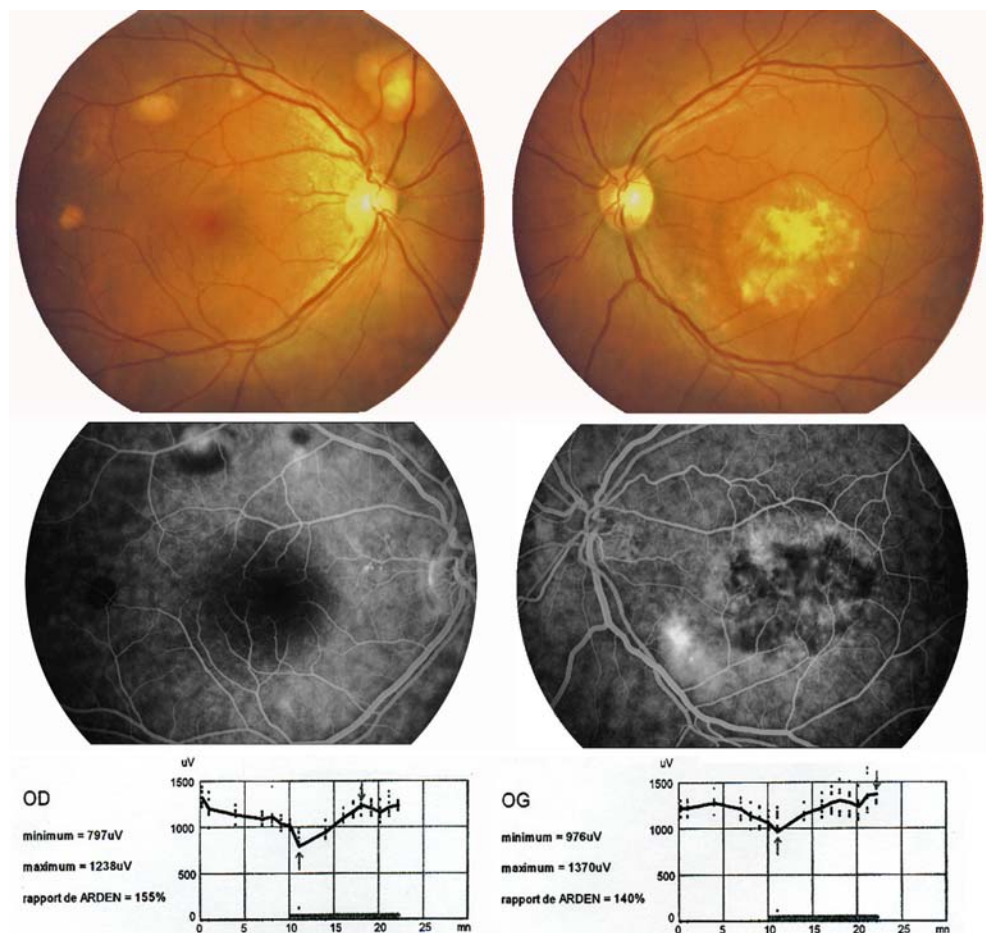


Fig.7: Maladie de Best multifocale : patient de 50ans avec une acuité de 8/10 OD et 1/20 OG. Le matériel est asymétrique et la lésion maculaire gauche est au stade d'œuf brouillé ou grumeleux. A noter dans cette famille suivie depuis plus de 50 ans que de nombreux cas sont asymptomatiques ou à minima.

5.3. Il existe enfin des **patients asymptomatiques** et probablement des familles avec mutation qui développent très rarement ou tardivement la maladie (fig.8). Inversement certaines familles, dont la mutation semble plus sévère, auront tendance à développer systématiquement des complications néovasculaires.

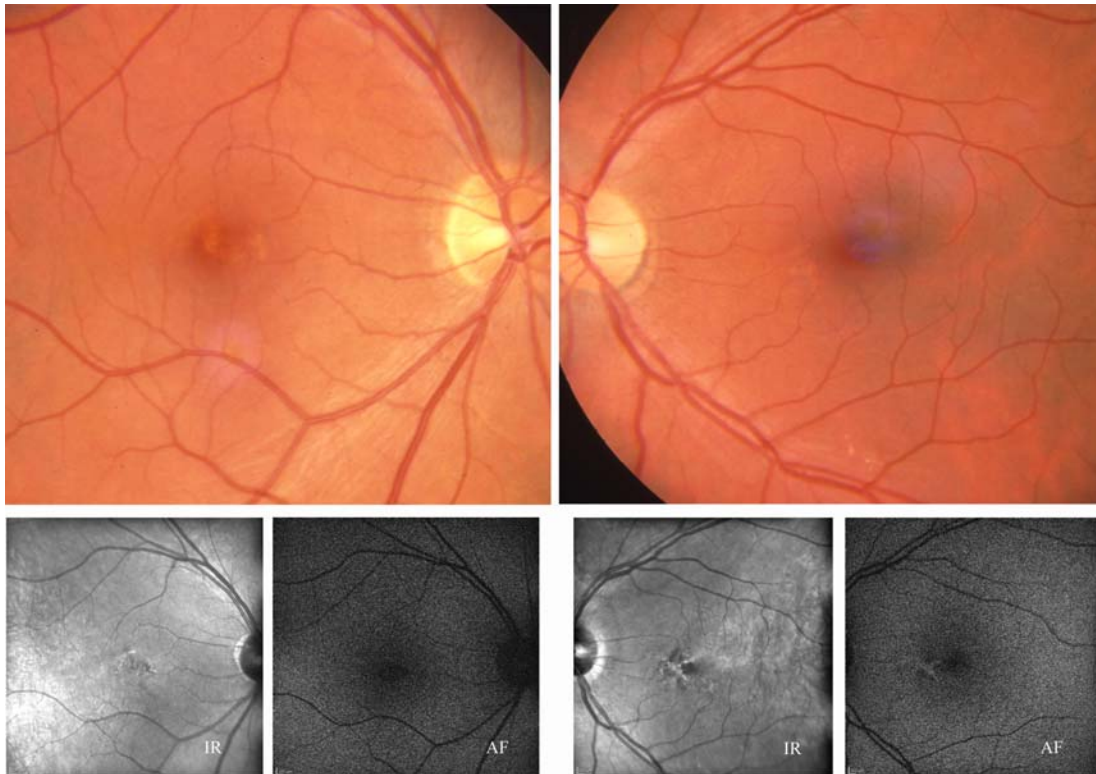


Fig. 8: Dystrophie de Best à minima. Frère du patient de la figure 6, examiné lors d'une enquête familiale avec lésions rétinienne très discrètes et totalement asymptomatiques. Les remaniements sont plus visibles en infrarouge.

6 Complications

6.1. L'atrophie aréolaire chorioretinienne au stade terminal de la maladie peut être plus ou moins étendue (fig.6), et les formes de découverte tardive chez le sujet âgé peuvent parfaitement passer inaperçues. On peut alors observer des dépôts autofluorescents près de la lésion ou en périphérie. L'EOG et une recherche de mutation complètent alors le diagnostic.

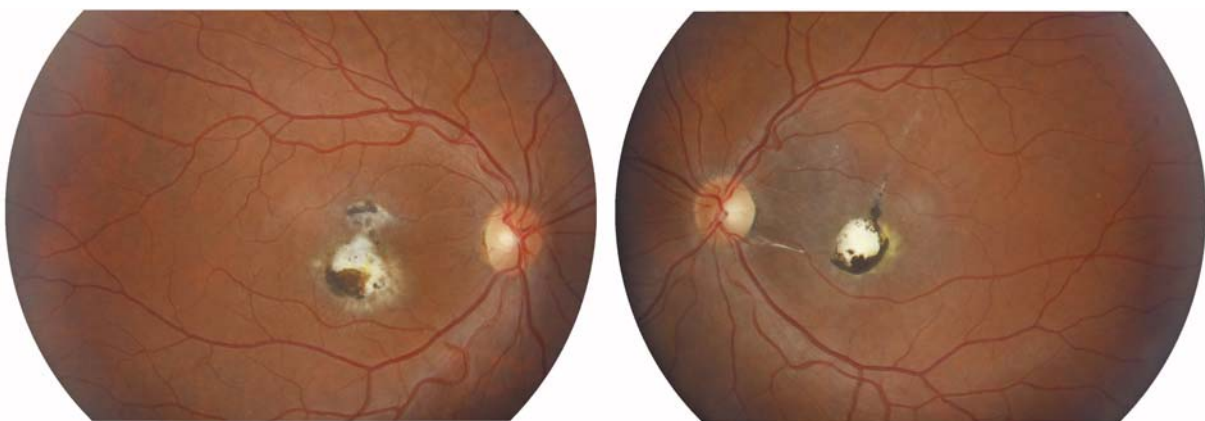


Fig.9: Stade fibroglial tardif secondaire aux complications néo-vasculaires sévères à répétition de certains patients avec dystrophie de Best (avant l'apparition des anti VEGF). Patiente de la fig.4.

6.2. Néovascularisation. Elles sont l'apanage de certaines familles et sont donc probablement liées à la sévérité des mutations (Fig.4). Elles apparaissent en général chez l'adulte jeune dans 2 à 9% des cas. Elles peuvent être inaugurées par un aspect de soulèvement séreux ou une

hémorragie, mais le plus souvent c'est une chute d'acuité visuelle avec métamorphopsies et soulèvement séreux qui sont observés. Bien des patients ont des néovaisseaux peu agressifs et peu récidivants et il existe des rémissions spontanées avec une acuité visuelle finale de l'ordre de 2 à 3/10^{ème}. Le traitement par injections intravitréennes de bevacizumab est efficace et peut être proposé en première intention.

7. Diagnostic différentiel

L'aspect au stade 2 « d'œuf sur le plat » est trop typique pour être confondu (fig.1).

En cas de doute dans les formes atypiques on éliminera la **dystrophie pseudo-vitelliforme** de l'adulte.

Aux stades 3 et 4 d'œuf brouillé chez les patients âgés le **décollement séreux à liquide trouble** souvent de plus petite taille.

Aux stades les plus tardifs 5 et 6 les **maladies à dépôts vitellins type pattern-dystrophies** ou **pseudo-Stargardt** avec atrophie aréolaire du pôle postérieur. La **rétinopathie paranéoplasique avec dépôts vitelliformes**, affection rare a été décrite chez les patients atteints de mélanome métastatique malin choroïdien ou cutané. Elle présente un tableau clinique comparable à la maladie de Best : les lésions vitelliformes semblent typiques et l'EOG peut être anormal. L'affection semble associée à des auto-anticorps qui agissent contre la Bestrophine-1.

8. Aspects thérapeutiques

Il n'y a pas de traitement efficace pour les dépôts vitellins. Les complications néovasculaires sont à traiter aux anti-VEGF.

Bibliographie

1) Turut P, Chaine G, Puech B et al. Les dystrophies héréditaires de la macula. *Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France*, Rapport annuel, 1991.

2) Boon CJ, Jeroen Klevering B, Keunen JE, Hoyng CB, Theelen T. Fundus autofluorescence imaging of retinal dystrophies *Vision Res.* 2008 Nov;48(26):2569-77

3) Meunier I, Sénéchal A, Dhaenens C-M, Arndt C, Puech B, Defoort-Dellhemmes S, Manès G, Chazalotte D, Mazoir E, Bocquet B, Hamel CP (). Systematic screening of BEST1 and PRPH2 in Best disease and adult-onset vitelliform macular dystrophy: a rationale for molecular screening. *Ophthalmology.* 2011, 1118, 1130-1136.